

Comentarios de Literatura Destacada

Artículo

Gut microbiota profiling of pediatric NAFLD and obese patients unveiled by an integrated meta-omics based approach.

Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, Russo A, De Stefanis C, Gnani D, Furlanello C, Zandonà A, Paci P, Capuani G, Dallapiccola B, Miccheli A, Alisi A, Putignani L.

Hepatology 2016

Pregunta de Investigación

La asociación entre el desarrollo o severidad de distintas patologías, entre ellas obesidad y síndrome metabólico, con la composición de la microbiota intestinal es un fenómeno que ha sido reconocido en los últimos años. Por otro lado, es bien sabido que el dramático aumento de la obesidad infantil ha traído consigo un aumento sostenido en sus co-morbilidades asociadas, entre ellas la presencia de hígado graso no-alcohólico, el cual puede progresar a alteraciones hepáticas más severas como la esteatohepatitis no alcohólica y la cirrosis hepática. Los autores de la presente investigación se preguntaron acerca del papel estructural y funcional de la microbiota intestinal en el inicio y progresión del hígado graso no-alcohólico en una población infantil.

La microbiota intestinal está compuesta por más de 1.000 especies distintas de bacterias, las cuales codifican para más de 5 millones de genes. A su vez, el metabolismo de estos microorganismos producen un amplio espectro de metabolitos que podrían afectar la homeostasis del huésped. Por lo tanto, un análisis exhaustivo de la microbiota intestinal involucra técnicas bioinformáticas que combinan la metagenómica, para el reconocimiento de genoma bacteriano; y la metabolómica para el estudio de su perfil metabólico. Para la contextualización de estos análisis en el marco de condiciones patológicas es necesario agrupar a los sujetos de estudios de acuerdo a sus características clínicas y/o fenotípicas, lo que hoy en día se conoce como fenómica. En este sentido, los autores abordaron su investigación mediante un enfoque integrado basado en estas tres herramientas “ómicas”. El estudio involucró el análisis metagenómico y metabolómico de las deposiciones de niños y niñas con diagnóstico de: hígado graso no alcohólico (n=27), esteatohepatitis no alcohólica (n=26) y obesidad (n=8), los cuales fueron comparados con un grupo control (n=54). El análisis metagenómico inicial encontró que la diversidad ecológica de la microbiota era distinta entre los grupos de estudio. La α -diversidad, que indica la riqueza de especies en un determinado hábitat,

de la microbiota intestinal fue mayor en los niños controles, seguido por los obesos, los con esteatosis y finalmente los con hígado graso; y la β -diversidad, que indica la riqueza de especies entre diferentes hábitats, fue distinta entre controles y pacientes con daño hepático, pero no se diferenció entre esteatosis e hígado graso. El análisis metabolómico encontró que 26 de los 292 compuestos caracterizados se encontraban aumentados y 2 reducidos en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso no alcohólico y obesos en relación a los controles. El análisis integrado mostró que la combinación de una baja abundancia de *Oscillospira* junto con altos niveles de 2-butanona podría conferir un perfil particular para el desarrollo de esteatosis hepática en niños y que podría ser potencialmente utilizado como biomarcador. Además, observaron que una abundancia relativamente alta de *Lachnospiraceae*, *Ruminococcus* y *Dorea* observada en los niños con esteatosis hepática no alcohólica sugiere que cambios en la microbiota intestinal estarían asociados a severidad de la enfermedad. Finalmente concluyeron que modificaciones generales en la microbiota podrían ser más importantes que de una sola especie bacteriana en particular.

En resumen, este estudio establece una relación entre la microbiota intestinal con la presencia y gravedad de la enfermedad hepática no alcohólica en niños. Sin embargo, no es posible delinear si los cambios en la microbiota son causa o efecto de la presencia de enfermedad metabólica. Por otro lado, los hallazgos de este estudio permiten sugerir que la modulación de la microbiota intestinal, con fórmulas enriquecidas con prebióticos y probióticos, podrían restablecer la flora bacteriana normal de un sujeto revertiendo o retrasando el desarrollo de la enfermedad hepática. Finalmente, y no menos importante, debemos mencionar que en este tipo de análisis, se debe ser cauto con la interpretación de los resultados, ya que se corre el riesgo de que la gran cantidad de información lleve a sobreinterpretar o interpretar de forma errónea algunos fenómenos. Sin embargo, si no se pierden de vista las interrogantes que uno desea responder, es de gran ventaja frente al hecho de intentar caracterizar una condición patológica con un solo marcador, lo cual es muy difícil en la mayoría de las enfermedades complejas. En este sentido, en esta nueva era de los estudios basado en técnicas “ómicas” es fundamental para la investigación básico-clínica una rigurosa recolección de datos clínicos que puede permitir la caracterización de fenotipos bien definidos.

Comentario estadístico

Muchas veces la investigación cuantitativa en biomedicina se guía por la significación estadística. Esta ten-

Comentarios de Literatura Destacada

dencia se basa en que en general las hipótesis se levantan sobre fuerte evidencia empírica, lo que “garantiza” la significación estadística para la consolidación, al menos temporal, de las hipótesis planteadas. Esta conducta tiende a desvalorizar el rol de la estadística descriptiva, olvidando que es el único método que permite esbozar las hipótesis cuantitativas, levantadas con “intuición cosmológica”; más concretamente antes de invitar a la decisión estadística ¿cómo sabemos que dos objetos podrían ser diferentes? Esta pregunta, desde la estadística, se puede responder desde dos escuelas: la anglosajona y la francesa. La escuela anglosajona cree que los procesos son gobernados por distribuciones de probabilidades conocidas (con parámetros establecidos) que permiten la inferencia puntual o los contrastes de hipótesis, por ejemplo suponer que la variable sigue una distribución gaussiana, para luego usar intervalos de confianza o test de hipótesis basados en la t-Student. Y la escuela francesa que no reconoce esta estructura de probabilidades asumiendo que cada proceso es único, por lo tanto no generalizable, y en consecuencia ante la evaluación de un proceso, sólo podemos apelar a una buena descripción del mismo mediante técnicas muy simples o sofisticadas, según amerite el problema. Estas formas de abordar el problema tuvieron como personajes emblemáticos a Fisher, Pearson et Alumnis por el lado anglosajón y a Benzacri por la otra vereda.

Estas escuelas recorrieron senderos distintos e irreconciliables durante casi dos tercios de siglo (desde 1920 a 1984 aproximadamente). Sólo en 1984 un discípulo de Benzacri llamado Michael Greenacre (actual profesor de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona) tendió el puente de plata entre las dos escuelas, al demostrar las similitudes morfológicas del Análisis de Correspondencias (gran legado de Benzacri) y del Análisis de Componentes Principales (portento de escuela anglosajona), logrando

introducir la teoría de la decisión estadística (propia de la escuela anglosajona) a la descripción geométrica (propia de la escuela francesa) y vice versa.

Desde el “Mirabilis anni” de 1984, el análisis de conglomerados, el análisis de componentes principales y el análisis de correspondencias, reconocen bases comunes y permiten explorar taxonomías, validarlas y contrastarlas, a tal punto que son herramienta cuantitativa fundamental en el análisis de los órdenes genéticos. Estas metodologías exigen poner en el mismo nivel de valoración las técnicas de la estadística descriptiva como las inferenciales, escalando paulatinamente en la formulación de hipótesis científicas cada vez más sofisticadas y complejas.

El artículo que criticamos en esta oportunidad, recorre la exploración y la formulación de posibles hipótesis, ilustrando el camino que he intentado reseñar en los párrafos anteriores. Tanto es así que las conclusiones de este artículo se aprecian fuertemente en las figuras 1 y 2, que muestran respectivamente la integración de dendogramas provenientes del análisis de conglomerados y los mapas de observaciones ilustrados en la figura 2.

A mi juicio, en el sentido expresado en este comentario, este artículo es de un alto valor metodológico.

**Manuel Maliqueo¹, PhD,
Bárbara Echiburú¹, MSc,
Gabriel Cavada Ch^{2,3}**

¹Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo.
Facultad de Medicina Sede Occidente.
Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Facultad de Medicina. Universidad de los Andes y
Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.

³Departamento de Nutrición.
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.